

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 694 003

(21) N° d'enregistrement national :

92 09003

(51) Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 207/06, A 61 K 31/40

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 21.07.92.

(71) Demandeur(s) : LES LABORATOIRES BEECHAM  
(SA) — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Nadler Guy Marguerite Marie Gérard et  
Bril Antoine Michel Alain.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 28.01.94 Bulletin 94/04.

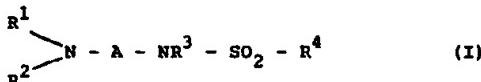
(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.

(74) Mandataire : Cabinet Ores.

(54) Nouveaux agents anti-arythmiques, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les  
contenant.

(57) Le composé correspond à la formule générale (I):



ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, dans laquelle:

R<sup>1</sup> avec R<sup>2</sup> et l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un groupe hétérocyclique saturé monocyclique éventuellement substitué,

R<sup>3</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1-13</sub>;

R<sup>4</sup> représente un groupe naphthyle éventuellement substitué,

A est un groupe alkylène en C<sub>2-6</sub> éventuellement substitué.

FR 2 694 003 - A1

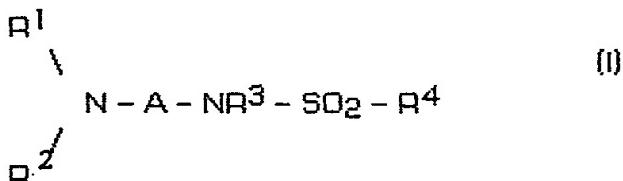


La présente invention est relative à certains composés nouveaux, à un procédé pour préparer ces composés, à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés et à

- 5 l'utilisation de ces composés et de ces compositions en médecine.

Il a été découvert avec surprise que certains composés nouveaux manifestent une prolongation du potentiel d'action cardiaque et qu'ils sont donc particulièrement prometteurs en tant qu'agents anti-arythmiques de classe III.

- 10 En conséquence, la présente invention fournit un composé de formule (I) :



- 15 ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique,

- 20 dans laquelle :

R<sup>1</sup> avec R<sup>2</sup> et l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un groupe hétérocyclique saturé monocyclique, éventuellement substitué, dont le cycle comprend 5, 6 ou 7 atomes et éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou 25 N, les substituants éventuels du cycle comprenant jusqu'à trois substituants choisis parmi les groupes méthyle, éthyle ou isopropyle;

R<sup>3</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1-3</sub>:

30 R<sup>4</sup> représente un groupe naphtyle éventuellement substitué, ayant jusqu'à trois substituants supplémentaires choisis parmi les groupes alkyles en C<sub>1-4</sub>, hydroxy, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alcanoyloxy en C<sub>1-4</sub>, les atomes d'hydrogène ou d'halogène, les groupes nitro, cyano et amino éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyles en C<sub>1-4</sub> ou par un groupe alcanoyle en C<sub>1-4</sub>; ou R<sup>4</sup> est un 35 groupe quinoléyle ou isoquinoléyle; et

A est un groupe alkylène en C<sub>2-6</sub> éventuellement substitué,

ayant jusqu'à trois substituants éventuels choisis parmi les groupes alkyles en C<sub>1</sub>-4, alcoxy en C<sub>1</sub>-4 ou hydroxy.

Des groupes hétérocycliques convenables qui sont représentés par -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> comprennent les groupes pyrrolidinylo, 5 pipéridinylo, pipérazinylo, morpholino ou azépinyle.

Des substituants avantageux pour le groupe hétérocyclique sont les groupes méthyles.

Un exemple de groupe hétérocyclique représenté par -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> est le groupe cis-2,4-diméthylpyrrolidinylo.

10 De préférence, R<sup>3</sup> est un groupe méthyle.

Il est avantageux que R<sup>4</sup> soit un groupe naphtyle non substitué, par exemple un groupe 1-naphtyle.

A est convenablement une chaîne alkylène en C<sub>2</sub>.

Un exemple de A est le groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

15 Lorsque le groupe hétérocyclique représenté par la formule -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> est substitué par deux substituants ou davantage, les composés peuvent exister sous la forme d'isomères géométriques, comme les formes cis et trans. Toutes ces formes isomères sont englobées dans la présente invention,

20 qu'il s'agisse des formes isomères individuelles ou de leurs mélanges. Les composés de formule (I) peuvent aussi contenir un ou plusieurs atomes de carbone chiraux, par exemple lorsqu'un atome de carbone du groupe hétérocyclique est substitué par un groupe méthyle. Ces composés peuvent donc exister sous une ou

25 plusieurs formes stéréoisomères. La présente invention englobe toutes les formes stéréoisomères des composés de formule (I) et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique, aussi bien les stéréoisomères individuels que les mélanges d'isomères, y compris les racémates.

30 Le terme d'atome d'halogène comprend ici les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence de chlore.

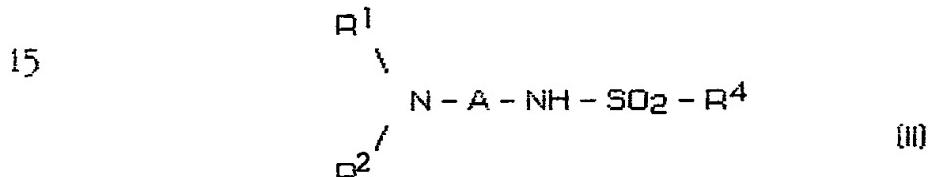
Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent les sels d'addition d'acide.

35 Les sels d'addition d'acide convenables comprennent les sels inorganiques acceptables du point de vue pharmaceutique,

tels que sulfate, nitrate, phosphate, borate, chlorhydrate et bromhydrate et les sels d'addition d'acides organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, tels qu'acétate, tartrate, maléate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, 5 méthane sulfonate,  $\alpha$ -céto-glutarate et  $\alpha$ -glycérophosphate.

Des solvates acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent les hydrates.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit aussi un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) 10 ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, lequel procédé comprend la réaction d'un composé de formule (II) :



dans laquelle :

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> et A sont tels que définis à propos de la formule (I), avec un composé de formule (III) :



25 dans laquelle R<sup>3</sup> est tel que défini à propos de la formule (I) et L<sup>1</sup> est un groupe mobile; et ensuite, si cela est requis, la préparation d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

L<sup>1</sup> est convenablement un atome d'halogène, par exemple, un atome d'iode.

30 Une forme activée convenable d'un composé de formule (II) est une forme anionique, comme une forme salifiée et en particulier une forme salifiée de métal alcalin, par exemple un sel de sodium.

35 La forme activée du composé de formule (II) peut être préparée par une quelconque procédure classique appropriée. Par exemple, la forme anionique du composé de formule (II) peut être

préparée par traitement du composé de formule (II) avec une base, comme une base de type hydrure alcalin, par exemple l'hydrure de sodium, en général dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide.

5 Les conditions réactionnelles pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III) sont en général des conditions d'alkylation classiques. Par exemple, la réaction entre la forme salifiée d'un composé de formule (II) et un composé de formule (III) peut être conduite dans un solvant aprotique, comme le  
10 diméthylformamide à une température quelconque fournissant une vitesse de formation convenable pour le produit requis, c'est-à-dire une température généralement faible jusqu'à la température ambiante, par exemple entre -10°C et 30°C, par exemple à 0°C.

La formation de la forme activée du composé de  
15 formule (II), par exemple, la formation d'une forme salifiée du composé de formule (II), peut être avantageusement effectuée *in situ*, avant la réaction de la forme activée du composé (II) avec le composé de formule (III) définie plus haut.

Les composés de formule (II) sont des composés  
20 connus ou ce sont des composés préparés par des méthodes analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, tels que décrits dans EP-0021580.

Les composés de formule (III) sont des composés connus disponibles dans le commerce ou ils sont préparés selon  
25 des méthodes utilisées pour préparer de tels composés.

On notera que dans l'une quelconque des réactions mentionnées plus haut, tout groupe réactif dans la molécule de substrat peut être protégé, si nécessaire, selon la pratique chimique classique.

30 Des groupes protecteurs convenables dans l'une quelconque des réactions mentionnées plus haut sont ceux qui sont utilisés habituellement dans l'art. Ainsi, par exemple, des groupes convenables pour protéger le groupe hydroxy comprennent les groupes benzyle ou trialkylsilyle.

35 Les méthodes de formation et d'élimination de tels

groupes protecteurs sont les méthodes classiques appropriées à la molécule à protéger. Ainsi par exemple, un groupe benzyl oxy peut être préparé par traitement du composé approprié avec un halogénure de benzyle, comme le bromure de benzyle, et ensuite, 5 si cela est requis, le groupe benzyle peut être commodément éliminé par hydrogénéation catalytique ou avec un réactif doux pour la coupure de la liaison éther, comme l'iodure de triméthylsilyle ou le tribromure de bore.

Lorsque cela est approprié, les formes isomères 10 mentionnées plus haut des composés de formule (I) et de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être préparés en tant qu'isomères individuels par des procédures chimiques classiques. Par exemple, les formes stéréoisomères peuvent être préparées par une synthèse stéréospécifique ou 15 asymétrique. Dans une variante, les mélanges d'isomères peuvent être préparés et les isomères individuels peuvent être séparés par des méthodes classiques.

Comme cela est mentionné plus haut, il est indiqué que 20 les composés de l'invention ont des propriétés thérapeutiques utiles. En conséquence, la présente invention fournit un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile en tant que substance thérapeutique active.

25 Plus particulièrement, la présente invention fournit un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque 30 comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique peut être 35 administré per se ou de préférence, en tant que composition

pharmaceutique comprenant aussi un support acceptable du point de vue pharmaceutique.

En conséquence, la présente invention fournit aussi une composition pharmaceutique comprenant un composé de 5 formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et un support convenable acceptable du point de vue pharmaceutique pour celui-ci.

L'expression "acceptable du point de vue 10 pharmaceutique" englobe les composés, les compositions et les composants à usage à la fois humain et vétérinaire, par exemple, un "sel acceptable du point de vue pharmaceutique" comprend un sel acceptable du point de vue vétérinaire.

La composition peut, si cela est désiré, être sous une 15 forme conditionnée accompagnée d'un mode d'emploi écrit ou imprimé.

En général, les compositions pharmaceutiques de la présente invention sont adaptées à l'administration orale, quoique des compositions à administrer par d'autres voies, par exemple, 20 par injection et par absorption percutanée soient aussi envisagées.

Des compositions particulièrement convenables pour l'administration orale sont des formes en doses unitaires comme les comprimés et les gélules. D'autres formes en doses unitaires, comme les poudres présentées en sachets, peuvent être aussi 25 employées.

Selon une pratique pharmaceutique classique, le support peut comprendre un diluant, une charge, un agent de désagrégation, un agent mouillant, un lubrifiant, un colorant, un arôme et d'autres adjuvants classiques.

Des supports typiques comprennent, par exemple, une cellulose microcristalline, un amidon, un amidon glycollate de sodium, une polyvinylpyrrolidone, une polyvinylpolypyrrrolidone, le stéarate de magnésium ou le lauryl sulfate de sodium.

La composition est plus convenablement formulée 35 sous forme de dose unitaire. Une telle dose unitaire contient

normalement une quantité de composant actif de l'ordre de 0,1 à 1000 mg, plus généralement de 0,1 à 500 mg et plus avantageusement de 0,1 à 250 mg.

La présente invention fournit de plus une méthode 5 pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme chez l'homme ou un mammifère non humain, qui comprend l'administration d'une quantité efficace non toxique d'un composé de formule (I) ou d'un 10 sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique à un homme ou à un mammifère non humain en ayant besoin.

Il est commode de pouvoir administrer le composant 15 actif sous forme d'une composition pharmaceutique telle que définie plus haut et ceci forme un aspect particulier de la présente invention.

Dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et/ou des troubles ischémiques de l'arythmie, le composé de 20 formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peut être pris en doses, telles que celles qui sont définies plus haut, une à six fois par jour en une quantité de l'ordre de 0,01 à 15 mg/kg, par exemple de 0,1 à 5 mg/kg, de 25 telle sorte que la dose quotidienne totale pour un adulte de 70 kg représente en général une quantité de l'ordre de 0,7 à 6300 mg et plus habituellement d'environ 7 à 2100 mg.

Des régimes d'administration analogues conviennent pour le traitement et/ou la prophylaxie des mammifères non 30 humains.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, pour la 35 fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arythmie, en

particulier de l'arythmie cardiaque, comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme.

L'exemple non limitatif suivant illustre davantage la présente invention.

### 5 Exemple I

**Chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-[1-cis-2,4-diméthylpyrrolidine]-éthyl]-1-naphtalènesulfonamide**

Une solution de N-[2-[1-cis-2,4-diméthylpyrrolidine]-éthyl]-1-naphtalènesulfonamide (0,5 g; 0,0015 mole) dans du diméthylformamide (DMF), est refroidie dans un bain de glace/sel à 10 0°C et ensuite additionnée d'hydrure de sodium (0,063 g; 0,00157 mole), puis le mélange est agité pendant 2,5 heures à cette température. De l'iodure de méthyle (0,225 g; 0,0015 mole) dans 5 ml de DMF est ensuite ajouté goutte-à-goutte et le mélange est 15 agité à 0°C pendant 1 heure.

Le solvant est concentré sous pression réduite et 100 ml d'eau sont ajoutés au mélange. Cette solution est extraite 3 fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec 100 ml d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et 20 le solvant est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur une silice avec un mélange 9/1 de dichlorométhane/méthanol, ce qui fournit 0,44 g d'une huile jaune.

La base huileuse purifiée est salifiée par de l'acide chlorhydrique anhydre dans du méthanol et donne 0,42 g de monochlorhydrate, pf 53-65°C.

RMN : (DMSO  $\delta_6$ )  $\delta$  = 1,05 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=6Hz); 1,09 (m, 1H, CH); 1,29 (m, 1H, CH); 1,38 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=4Hz); 2,31 (m, (2H, CH<sub>2</sub>); 2,91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,10-3,66 (m large, 6H, 3xCH<sub>2</sub>); 7,74 (m, 3H, Ar); 8,14 (d, 2H, Ar); 8,32 (d, (1H, Ar, J=8Hz); 8,64 (d, 1H, Ar, 30 J=8Hz).

### Données pharmacologiques

#### Méthodologie

Selon la méthode décrite par Baskin et al (J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, 18:406-414), la période réfractaire

efficace (PRE) est mesurée dans des muscles papillaires isolés de furet pour évaluer l'effet des composés d'essai sur la durée du potentiel d'action (caractéristique anti-arythmique de classe III). Selon la méthode décrite par Hackett et al. (J. Pharmacol. 5 Methods, 1990, 23:107-116), le seuil de stimulation est déterminé pour évaluer l'effet des composés d'essai sur le courant de sodium (caractéristique anti-arythmique de classe I).

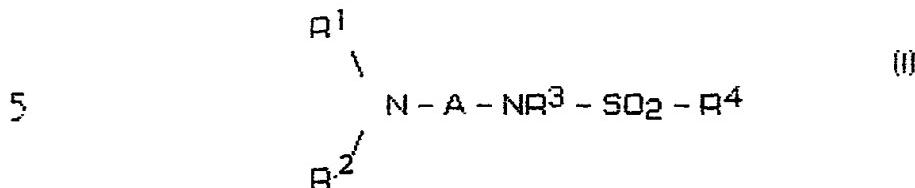
Après anesthésie, le muscle papillaire est disséqué et perfusé avec une solution contenant le composé d'essai. La PRE 10 est déterminée selon un protocole apparié standard avec une stimulation fondamentale de 1 Hz, le stimulus supplémentaire étant délivré après un délai varié. Le délai le plus court aboutissant à une réponse propagée est défini en tant que PRE, les résultats sont exprimés en % d'augmentation. Une quelconque augmentation 15 du seuil de stimulation est caractéristique d'une action anti-arythmique de classe I et est dite "augmentée" ou "inchangée".

<u>Composé</u>	<u>Concentration</u> ( $\mu$ M)	<u>Augmentation de PRE</u> (%)	<u>Stimulation</u>
Exemple 1	1	7	inchangée
	3	13	inchangée
	10	33	inchangée
	30	69	inchangée

10

## REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique,  
 10 dans laquelle :

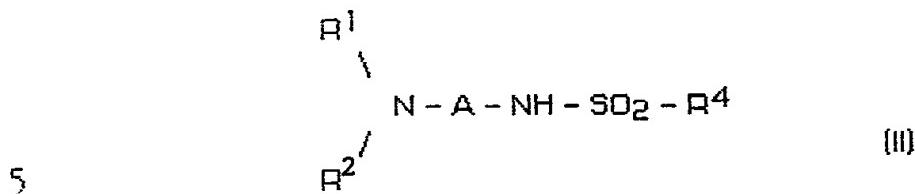
R<sup>1</sup> avec R<sup>2</sup> et l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un groupe hétérocyclique saturé monocyclique éventuellement substitué, dont le cycle comprend 5, 6 ou 7 atomes et  
 15 éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou N, les substituants éventuels du cycle comprenant jusqu'à trois substituants choisis parmi les groupes méthyle, éthyle ou isopropyle;

R<sup>3</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1-3</sub>:  
 20 R<sup>4</sup> représente un groupe naphtyle éventuellement substitué, ayant jusqu'à trois substituants supplémentaires choisis parmi les groupes alkyles en C<sub>1-4</sub>, hydroxy, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alcanoxy en C<sub>1-4</sub>, les atomes d'hydrogène ou d'halogène, les groupes nitro, cyano et amino éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyles en C<sub>1-4</sub> ou par un groupe alcanoyle en C<sub>1-4</sub>; ou R<sup>4</sup> est un  
 25 groupe quinoléyle ou isoquinoléyle; et

A est un groupe alkylène en C<sub>2-6</sub> éventuellement substitué, ayant jusqu'à trois substituants éventuels choisis parmi les groupes alkyles en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub> ou hydroxy.

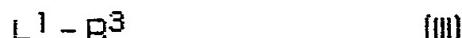
30 2. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, lequel procédé comprend la réaction d'un composé de formule (II) :

11



dans laquelle :

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  et  $A$  sont tels que définis à propos de la formule (I), avec un composé de formule (III) :



- 10 dans laquelle  $R^3$  est tel que défini à propos de la formule (I) et  $L^1$  est un groupe mobile; et ensuite, si cela est requis, la préparation d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.
- 15 3. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable du point de vue pharmaceutique.
- 20 4. Composé de formule (I) ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile en tant que substance thérapeutique active.
- 25 5. Composé de formule (I) ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et des troubles ischémiques du rythme.